

AVANCES EN TERAPEUTICA

LA TEOFILINA...UN VIEJO MEDICAMENTO AHORA MEJOR CONOCIDO Y APLICADO

* Julio M. Rodríguez.

La Teofilina desde hace mucho tiempo se utilizaba en el manejo de los ataques agudos de asma. Sin embargo descubrimientos recientes en lo relativo a la farmacodinamia y farmacokinesis de ella han permitido utilizarla con mayor eficacia y al mismo tiempo disminuir los riesgos de su toxicidad; asimismo se ha comprobado que la Teofilina es eficaz en el manejo de los niños prematuros con períodos de apnea y que también puede ser utilizada en el manejo del asma crónica no solamente en el estado agudo.

La eficacia del medicamento está relacionada con el nivel que se obtenga en el suero del paciente, desde 1957 se tenía una idea de esto ⁽¹⁾ pero no fue hasta 1973 cuando se pudo correlacionar de una manera directa el efecto de la droga con el nivel en el plasma. ⁽²⁾

Asimismo se constató que las personas tenían una capacidad diferente para metabolizar el medicamento por lo cual los niveles plasmáticos variaban de una persona a otra a pesar de que se usaran en ella las mismas dosis por vía parenteral. Está definitivamente comprobado que si se mantienen niveles de entre 10 y 20 ugs. de Teofilina por ml. de plasma la eficacia del medicamento es óptima y los efectos indeseables son raros. ⁽³⁾

Los efectos indeseables aparecen cuando los niveles de Teofilina pasan de 20 ug. por ml. A niveles de 10 a 20 ug. por ml. de plasma la Teofilina es capaz de bloquear el broncoespasmo producido por el ejercicio.

A estos niveles los riesgos de que aparezcan signos de toxicidad como convulsiones, taquicardia marcada, náuseas, vómitos y dolores de cabeza son escasos. Las convulsiones aparecen cuando los niveles alcanzan la cifra de 40 ug. por ml. de plasma. Los síntomas gastrointestinales

aparecen a niveles más bajos. ⁽³⁾

La idea de que la Teofilina no era bien absorbida por la vía oral, había estimulado la aparición de formas parenterales y rectales, sin embargo está comprobado que la Teofilina administrada por vía oral se absorbe de un 96 a un 99.5% de la dosis administrada. ⁽⁴⁾

Cuando se administra en la forma de tabletas que se disuelven rápidamente en el estómago o como una solución que puede ser un elixir la absorción es rápida y los niveles en plasma son similares a los obtenidos con dosis equivalentes administradas por vía endovenosa. ⁽⁴⁾

Sin embargo cuando el medicamento es administrado en forma de tabletas con cubierta entérica o en forma de supositorios la absorción es con frecuencia incompleta y errática.

La acción de la Teofilina y sus sales solubles son varias. Producen estímulo del sistema nervioso central, diuresis por una acción directa sobre el riñón, tienen efecto ionotrópico y cronotrópico positivo sobre el miocardio, y relajan la musculatura bronquial lisa, esta metilxantina inhibe por competencia la fosfodiesterasa lo cual resulta en un aumento del AMP cíclico lo que aumenta la liberación de epinefrina endógena, se inhibe la liberación de la sustancia reactiva lenta de la anafilaxis (SRS-A) y de la histamina.

El mecanismo de eliminación de la Teofilina es por biotransformación en el hígado y eliminación de esos productos por los riñones, menos del 10% de la Teofilina administrada se elimina como tal por los riñones, la cinética de la eliminación varía grandemente de un individuo a otro. Su tiempo de eliminación es de 5 horas como promedio en adultos y 3-1/2 horas en niños, la eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca daño hepá-

tico o edema pulmonar es más lenta lo cual puede resultar en una prolongación significativa de su duración en la circulación.

La preparación de los distintos preparados de Teofilina que se encuentran en el mercado crea al médico el problema de saber el porcentaje de Teofilina que contiene cada uno de ellos para poder dosificar correctamente su administración.

Así la Teofilina anhidra que se toma como base tiene 100% de Teofilina en 100 mg.

Aminofilina contiene 85% de Teofilina y requiere 116 mg. para la administración de 100 mg. de Teofilina, es la forma que se administra IV.

El monoetanolaminato de Teofilina 75% y requiere 133 mg. para obtener 100 mg. de Teofilina.

La Difilina tiene 70% y requiere 143 mg. de ella para 100 mg. de Teofilina. La Oxtrifilina contiene 64% de Teofilina y requiere 156 mg. El Glicinato sódico de Teofilina contiene 49% y se requieren 200 mg. y el salicilato cálcico contiene 48% y necesitamos 208 mg.

Cuando se obtienen niveles por encima de lo indicado la Teofilina puede producir además de las complicaciones ya mencionadas: arritmias cardíacas incluyendo taquicardia sinusal, contracciones ventriculares prematuras, fibrilación ventricular e incluso colapso vascular.

No se ha establecido con certeza si la droga puede ser administrada con seguridad durante el embarazo y la lactancia; en niños la acción estimulante sobre el sistema nervioso central es más marcada que en el adulto, y no deben utilizarse

* Profesor de Pediatría UNPHU y UASD

combinados de aminofilina con efedrina u otro simpaticomimético por la estimulación excesiva del sistema nervioso central; pacientes tomando eritromicina y troleandomicina tienen una eliminación más lenta de la droga y por tanto la dosis debe reducirse; en enfermedades cardíacas renales y hepáticas, en la hipertensión arterial, en pacientes con daño del miocardio, en hipertiroidismo o en pacientes con glaucoma, el medicamento debe administrarse con mucho cuidado.

Si se administra demasiado rápido la Teofilina puede producir hipotensión por tanto este medicamento debe inyectarse lentamente y disolverse de tal manera que su administración no exceda una dosis de 25 mg. por minuto; no debe administrarse IM ya que es muy dolorosa. No es necesario agregar alcohol a las preparaciones orales ya que no va mejorar su absorción.

Dosis: Para obtener niveles entre 10 y 20 ug. por ml. de plasma, la dosis por la vía oral es de 5mg. por K cada 6 horas, ésto en los pacientes que pueden tolerar la droga bien por esta ruta.

En casos de ataques agudos de asma cuando la ingesta es difícil y con frecuencia hay vómitos, debe usarse la vía endovenosa. En este caso la aminofilina es la forma de administración, se usa una dosis de carga de 6 mg. por K que le debe pasar al paciente en un período de 20 minutos y se continúa con una infusión de 0.9 mg. por K por hora.

Esto proveerá un nivel entre 10 y 20 ug. por ml. en el paciente promedio; si no hay mejoría y no hay signos de toxicidad presente, se debe dar otra dosis de carga adicional de 2 mg. por K y aumentar la infusión a 1.25 mg. por K por hora.

Como ya dijimos cuando la eliminación del medicamento está afectada la dosis se debe reducir. En pacientes con enfermedad obstructiva crónica del pulmón a 0.6 o 0.7 mg. por K por hora.

Pacientes con decompensación cardíaca a 0.4 o 0.6 mg. por K por hora y pacientes con disfunción hepática a 0.25 o 0.4 mg. por K por hora.

Usualmente una ampolla de Aminofilina contiene 250 mg. del medicamento y contiene 10 cc. por tanto 1 cc. tiene 25 mg. de Aminofilina. (3)

Aunque es el medicamento que debe usarse por vía endovenosa la Aminofilina también puede administrarse por vía oral o rectal.

En los casos de enfermedad hepática el tiempo de eliminación del medicamento se prolonga hasta 4 veces lo normal (5) por tanto la dosis debe espaciarse tomando en cuenta este dato para evitar la aparición de toxicidad. No hay correlación entre las anomalías de las pruebas hepáticas y el grado de trastorno en la eliminación del medicamento, solamente cuando los valores de albúmina plasmática están por debajo de 3.0 g% se puede afirmar existe el trastorno aunque se necesitan mayores estudios en esta área.

En ningún otro campo como en el del tratamiento de los ataques de apnea de los recién nacidos prematuros ha recibido la Teofilina una atención mayor. En los últimos años desde el descubrimiento de esta cualidad del medicamento en 1973 (6) su uso se ha generalizado a todo el

mundo y la farmacocinética de la droga en el recién nacido analizada por varios investigadores. (7), (8), (9)

La Teofilina se elimina en los prematuros con mucha mayor lentitud que en los niños sanos como era de esperarse por su inmadurez hepática, lo cual obliga a reajustar los intervalos y la dosificación.

La dosis de carga sigue siendo 6 mg. por K de peso pero el mantenimiento se reduce a 2 mg. por K cada 12 horas.

Como en todos los casos se presentan variaciones individuales en cuanto a la eliminación del medicamento pero también se han encontrado niños con altos niveles en su plasma sin presentar signos de toxicidad.

A una concentración total en plasma de 17 mg. por litro, 56.4% y 36.4% de la Teofilina está ligada a proteínas adultas o a proteínas del cordón de un niño a término respectivamente.

Bilirubina y Teofilina no compiten por proteínas plasmáticas.

DISPOSICION DE LA TEOFILINA EN FUNCION DE EDAD

De Aranda et al New England Journal of Medicina Vol. 295 pag. 413-416, 1976.

Grupo	Edad	No. de Casos Estudiados	Velocidad de Eliminación MI./K/Hr.		Promedio de Duración en Horas	
Prematuros	3 a 15 días	6	17.6		30.2	
			12.1	25.9	14.4	57.7
Niños	1 a 4 años	10	100		3.4	
			67	163	1.9	5.5
Adultos	23 a 79 años	19	29	66	6.7	
			29	124	3.6	12.0

REFERENCIAS:

En el país se obtiene Aminofilina como:

Purofilina Ampollas

Siegfried, S. A. (Zofingue, Suiza)

Juan J. García, C. por A.

Ampollas de 2 cms.³

B Hidroxipropilteofilina - 0.3

Cajas con 5 amps. \$4.25 al público.

1.— Turner—Warwick M: Study of Theophylline plasma levels after oral administration of new Theophylline compounds. Br Med. J 2:67, 1957.

2.— Mitenko PA, Ogilvie RI, Rational Intravenous doses of theophylline. N. Eng. J. Med., 289:600, 1973.

3.— Fact and Comparisons, Drug In-

gormation updated monthly. St. Louis Mo.

4.— Weinberg M: Theophylline for treatment of asthma The Journal of Pediatrics Vol. 92, p. 1-7, 1978.

5.— Kuzemko JA, Paala J: Apnoeic attacks in the newborn treated with

aminophylline. Arch Dis Child, 48;404, 1973.

7.— Aranda et al, Pharmacokinetics of Theophylline in premature newborns N. Eng. J Med. 295 413,1976.

8.— Giacoia G. et al: Theophylline pharmacokinetics in premature infants with apnea.

9.— Nobel PA, Light GS: Theophylline induced diuresis in the neonate J of Ped 90, 825, 1977.

10.— Piafsky KM et al: Theophylline disposition in patient with Hepatic cirrhosis. N. Eng J of Med, 296, 1495, 1977.
